

Surinfections bronchiques dans la mucoviscidose

Anne MUNCK¹
Édouard BINGEN²

1. Service de gastro-entérologie

2. Service de microbiologie

Hôpital Robert-Debré

75019 Paris

anne.munck@rdb.ap-hop-paris.fr

edouard.bingen@rdb.ap-hop-paris.fr

La surinfection broncho-pulmonaire pratiquement constante est le problème majeur de la mucoviscidose, entraînant la détérioration progressive des fonctions respiratoires. Deux germes dominent tour à tour ou simultanément la scène clinique : tout d'abord *Staphylococcus aureus*, puis et surtout *Pseudomonas aeruginosa* responsable en grande partie de l'aggravation de l'affection.

INFECTION À *HÆMOPHILUS* ET *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

L'infection à *Hæmophilus influenzae* est précoce, mais la pathogénicité de ce germe semble moindre que celle des autres germes. *S. aureus* peut réaliser une infection chronique, l'adhérence du germe étant facilitée par certains constituants propres de sa paroi (acide teichoïque). Par la libération de composés tels que catalase, hémolysine, leucocidine, il participe à la dégradation pulmonaire ; de plus, il favorise l'adhésion du *P. aeruginosa* en démasquant des récepteurs épithéliaux.¹ Une monothérapie orale de 10 à 15 j permet d'éradiquer le plus souvent *H. influenzae* au moins transitoirement ; l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique (40 % de souches productrices de β -lactamase)

est préconisée selon les données de l'antibiogramme.²

Les souches de *S. aureus* sont sensibles à de nombreux antibiotiques oraux : oxacilline, cotrimoxazole, certaines céphalosporines, synergistines.

En présence de souches résistantes à la méticilline, il est indiqué de pratiquer une bithérapie orale (triméthoprime-sulfaméthoxazole, fucidine, synergistine, rifadine...) voire dans les formes graves une cure parentérale (fosfomycine-céphalosporine de 3^e génération, glycopeptide-aminoside). Si la colonisation est chronique, on réalise un traitement antistaphylococcique alterné (oxacilline, cotrimoxazole, synergistine) par cures de 10 à 15 j.³ L'indication d'un éventuel traitement préventif antistaphylococcique au long cours est encore débattue ; le bénéfice attendu de l'éradication du germe ne doit pas être contrebalancé par l'émergence de germes pathogènes. C'est ainsi que l'étude prospective randomisée de Stutman *et al.*⁴ utilisant la céphalexine a montré en fin d'étude, au bout de 7 ans, une colonisation supérieure du groupe traité par le *P. aeruginosa*.

INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

La primo-infection à *P. aeruginosa*, documentée par le suivi longitudinal de l'analyse bactériologique de l'expectoration profonde, intervient, en moyenne, entre 8 et 10 ans. Il n'est pourtant pas rare de la découvrir dès les 1^{ers} mois de la vie. Cette colonisation est pratiquement inéluctable en cours d'évolution, puisque plus de 95 % des patients en phase terminale sont contaminés par *P. aeruginosa*. L'origine de *P. aeruginosa*, retrouvé dans les prélèvements bronchiques, est principalement aérienne à partir de l'environnement domestique des patients (les surfaces humides).

L'infection broncho-pulmonaire conditionne le pronostic vital des patients atteints de mucoviscidose. Cette infection est liée essentiellement à la succession ou à la coexistence de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, ce dernier étant en grande partie responsable de l'aggravation de l'affection ; le traitement intensif des primocolonisations prévient ou retarde la survenue de l'infection chronique. Celle-ci impose une stratégie à long terme, lors des cures antibiotiques régulières, afin d'éviter l'apparition précoce de souches multirésistantes. L'antibiothérapie, au même titre que la kinésithérapie et la prise en charge nutritionnelle, a permis une amélioration significative de la durée et de la qualité de vie.

SURINFECTIONS BRONCHIQUES

Stratégie antibiotique

Les difficultés du traitement résident, d'une part dans la présence de plusieurs morphotypes au sein du crachat, avec des phénotypes de résistance différents, et d'autre part dans la définition conventionnelle de la résistance qui repose sur la comparaison des concentrations minimales inhibitrices (CMI) avec les taux obtenus dans le sang et non avec les taux obtenus in situ dans le crachat, en particulier pour les antibiotiques inhalés. Enfin, la présence de biofilms rend compte des fréquentes discordances entre l'efficacité évaluée in vitro et l'inefficacité in vivo.

Le choix des antibiotiques se fonde principalement sur l'analyse de l'antibiogramme. Mais les conditions standard de ce dernier ne permettent pas toujours la mise en évidence optimale d'une résistance enzymatique, certains antibiotiques se présentant comme de mauvais substrats in vitro. L'analyse des phénotypes de résistance permet de suspecter les mécanismes en cause et aboutit à une lecture dite interprétative comparée de l'antibiogramme. Ainsi, une souche résistante à la ticarcilline par production de pénicillinase plasmidique (PSE, *pseudomonas specific enzyme*, TEM, OXA, oxacillinase) sera résistante in vivo aux uréido-pénicillines (azlocilline, pipéracilline) et à certaines céphalosporines de 3^e génération instables à l'hydrolyse (cefopérazone, cefsulodine) mais sensible à la ceftazidime. D'autres critères doivent aussi être pris en compte : CMI ou concentration minimale bactéricide, quotient inhibiteur (rapport concentration locale/CMI).

La stratégie antibiotique varie selon qu'il s'agit d'une primo-infection ou d'une infection chronique.⁵

Primo-infection à *P. aeruginosa*

Les souches de primo-infection sont non mucoïdes et généralement sensibles aux antibiotiques. Leur mise en évidence nécessite d'ensemencer les prélèvements à l'état pur ou peu dilué. C'est à cette période que l'on peut espérer obtenir une éradication au moins transitoire (mois-années) du germe. Cette colonisation peut être spontanément transitoire.⁶ Le traitement intensif des primocolonisations sans attendre l'apparition de signes cliniques pré-

vient ou retarde la survenue de l'infection chronique.^{7,8} Une étude danoise récente montre qu'un traitement par fluoroquinolones suivi de nébulisations d'antibiotiques pendant 3 mois permet de retarder l'apparition d'une infection chronique.⁹ Certains adoptent cette stratégie antibiotique. D'autres, plus classiquement, préconisent une association d'antibiotiques donnés par voie intraveineuse (β -lactamines plus aminosides) pendant 15 j à 21 j suivie de nébulisations d'antibiotiques 2 à 3 fois par jour pendant plusieurs mois.¹⁰ On envisage aussi un traitement par la seule aérosolthérapie. Cependant aucun consensus n'a été établi pour le traitement des primo-colonisations.⁵

Infection chronique

L'existence de 3 examens cyto bactériologiques des crachats successifs à 1 mois d'intervalle permettant l'isolement de *P. aeruginosa* ($\geq 10^6$ CFU/mL [colony forming unit]) et (ou) la présence d'au moins 2 arcs de précipitines antipyocyaniques définit le passage à la chronicité.¹¹

Les cures antibiotiques sont alors régulièrement proposées 3 à 4 fois par an sans attendre l'apparition de signes cliniques patents de mauvaise tolérance de l'infection bronchique (diminution de l'appétit, fièvre).¹² Une stratégie à long terme, afin d'éviter l'apparition précoce de souches multirésistantes, préconise l'utilisation des carboxy- ou uréido-pénicillines précédant celle des céphalosporines, l'imipenem pouvant être réservé aux souches multirésistantes. Une bithérapie associant une β -lactamine et un aminoside limite le risque. Vis-à-vis des souches multirésistantes, l'espoir vient du développement de peptides cationiques pénétrant la membrane externe de *P. aeruginosa* et assurant une synergie potentielle avec les antibiotiques conventionnels. De fortes doses doivent être utilisées, sur des cures habituellement de 2 semaines, du fait d'une pharmacocinétique particulière caractérisée ici par un raccourcissement de la demi-vie d'élimination et une augmentation du volume de distribution.¹³ Ces fortes doses de β -lactamines permettent, en outre, d'augmenter le passage bronchique des antibiotiques, faible pour la plupart des molécules. C'est le cas

aussi pour l'administration des aminosides en une fois par jour.¹⁴

Le respect de ces principes généraux a permis d'améliorer les taux d'éradication obtenus. Mais ils sont encore insuffisants (30 à 40 % dans le meilleur des cas) et *P. aeruginosa* réapparaît presque inéluctablement dans les sécrétions bronchiques en quelques semaines.¹⁵

En fin de cure antibiotique, on note l'amélioration de l'état général et des épreuves fonctionnelles respiratoires, le gain pondéral, l'amélioration radiologique, la très nette régression des paramètres biologiques de l'inflammation.¹⁶ Dans la plupart des cas, ce bénéfice est encore détectable 1 à 3 mois après la fin de la cure. Ces données ont conduit la majorité des équipes à adopter le principe des cures antibiotiques séquentielles tous les 3 à 4 mois, à partir de l'expérience danoise,¹² dans le but de diminuer la charge bactérienne et de prévenir les exacerbations cliniques.¹⁵

Il est alors souvent nécessaire de poser un matériel de perfusion de type chambre implantable lorsque le capital veineux devient précaire.

Comme dans la majorité des maladies infectieuses, la durée optimale de l'antibiothérapie orale ou parentérale n'est pas connue. L'hospitalisation à domicile peut relayer l'hospitalisation traditionnelle afin de ne pas couper le patient de son milieu familial, scolaire ou professionnel.

Les chances d'éradication sont d'autant plus faibles que l'infection est ancienne, et donc le nombre d'anticorps précipitants élevé, les CMI augmentant au fil des cures.¹⁷ La persistance de *P. aeruginosa* en fin de cure n'est pas nécessairement corrélée à de mauvais résultats cliniques. Certains antibiotiques (ceftazidime, aminoside, ciprofloxacine), utilisés à des concentrations subinhibitrices (n'empêchant pas la multiplication bactérienne) limitent le relargage in vivo des exoenzymes sécrétées par *P. aeruginosa*¹⁸ expliquant cette discordance clinico-bactériologique.

Surveillance du traitement antibiotique intraveineux

Dans la mucoviscidose, un volume de distribution et une clairance augmentés imposent des doses élevées pour

Mucoviscidose

la plupart des β -lactamines et des aminosides (v. tableau).¹⁹ Les aminosides, possiblement oto- (audiogramme haute fréquence annuel lors de cures régulières) et néphrotoxiques doivent être dosés et, en raison de variations intra-individuelles, adaptés à chaque nouvelle cure (taux résiduel, pic sérique).²⁰ Leur administration en une dose unique journalière est intéressante en raison de leur bactéricidie dépendant de la concentration. Elle permet une augmentation du pic avec un taux résiduel faible, donc sans majoration des effets toxiques.^{14,20} Cependant on a décrit des lésions auditives liées à de forts pics sériques.²¹

Traitement en intercure

Il n'est codifié ni dans sa modalité ni dans la date de son début.

Les monothérapies antitypocyaniques orales (quinolones) sont à éviter par crainte de sélection de mutants résistants. Les macrolides ont une place à part ; ils sont utilisés non pour leurs propriétés antibactériennes mais pour leur activité anti-inflammatoire et leur

action possible sur la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).^{22,23}

Les nébulisations d'antibiotiques agissant directement sur le site de l'infection bronchique permettent des concentrations locales élevées (> 10 à 80 fois la CMI) avec des effets systémiques limités. L'intérêt de l'antibiothérapie par voie inhalée chez les patients porteurs de *P. aeruginosa* a été confirmé.²⁴⁻²⁷ Certains la mettent en place dès l'entrée dans la chronicité, d'autres ne la proposent que chez des patients sécréteurs ayant besoin de cures intraveineuses fréquentes.

De nombreux antibiotiques peuvent être utilisés : aminosides, colimycine, généralement administrés à raison de 2 séances par jour après la kinésithérapie respiratoire. La délivrance effective au niveau pulmonaire, d'environ 10 % du volume nébulisé, est favorisée par une administration avec un embout buccal et nécessite l'utilisation de nébulisateurs adaptés aux compresseurs. Pour la plupart des antibiotiques, on utilise la préparation pour

solution injectable (qui toutefois n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour la voie inhalée). Seule la tobramycine a actuellement une présentation pour nébulisation sans conservateur, fortement dosée (Tobi).²⁸ Une étude multicentrique incluant 520 patients a montré que l'administration intermittente d'aérosols de tobramycine 300 mg (2 fois par jour) 1 mois sur 2, a été associée à une amélioration de la fonction respiratoire avec une diminution des hospitalisations.²⁹ Avec cette administration, le pourcentage de patients ayant des souches de *P. aeruginosa* avec une CMI supérieure à 16 mg/L à la tobramycine augmente de 13 à 25 % par rapport aux témoins. Cette augmentation de la CMI n'a pas été associée à des conséquences sur la fonction respiratoire. Il ne semble pas y avoir d'effet toxique, notamment pour les aminosides inhalés, même à fortes doses.^{30,31}

Les nébulisations intermittentes de tobramycine augmenteraient la présence de *Candida albicans* et d'*Aspergillus fumigatus*.³²

TABLEAU
Schémas thérapeutiques recommandés pour certains antibiotiques intraveineux dans la mucoviscidose

Classe d'antibiotiques	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Dose unitaire mg/kg	Mode d'administration
Pénicillines M	Oxacilline	Bristopen	40 à 70	3 x IVL (30 min)
Carboxy-pénicillines	Ticarcilline	Ticarpen	170	3 x IVL (30 à 60 min)
	Ticarcilline + acide clavulanique	Claventin	170	3 x IVL (30 à 60 min)
Uréido-pénicillines	Pipéracilline	Pipérilline	70	3 x IVL (30 à 60 min)
	Pipéracilline + tazobactam	Tazocilline	70	3 x IVL (30 à 60 min)
Autres	Aztréonam	Azactam	70	3 x IVL (30 à 60 min)
	Imipenem	Tienam	25	3 x IVL (60 à 90 min) + antiémétique
Céphalosporines de 3 ^e génération	Ceftazidime	Fortum	70	3 x IVL (30 à 60 min)
Aminosides	Amikacine	Amikacin	35	1 x IVL (30 min)
	Tobramycine	Nebcine	12 (max = 450 mg)	1 x IVL (30 min)
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	Ciflox	10 à 15	2 x IVL (1 h)
Fosfomycine	Fosfocine	Fosfocine	50	4 x IVL (1 g/h) 1 à 2 h
Vancomycine	Vancomycine	Vancocine	12,5	4 x IVL (1 h)

IVL : intraveineuse lente.

SURINFECTIONS BRONCHIQUES

INFECTION À *BURKHOLDERIA CEPACIA*

La gravité des infections occasionnées par *B. cepacia* varie du simple portage chronique à l'infection grave, évoluant vers le décès en quelques semaines ou

mois. La présence de cas groupés dans certains centres de soins a permis de démontrer le très haut niveau de transmissibilité de *B. cepacia*. L'observatoire national de *B. cepacia*, créé à l'initiative de l'association « Vaincre la mucoviscidose », a pour

objectif d'étudier l'épidémiologie de *B. cepacia*, en France, en comparant 4 méthodes différentes d'analyses du génome bactérien.^{33,34} Les méthodes génétiques permettent de discriminer dans le complexe *B. cepacia*, 7 génotypes I, II (*B. multivo-*

Physiothérapie respiratoire

Bien que les mécanismes physiopathologiques intimes conduisant de la mutation du gène *CFTR* aux manifestations respiratoires soient encore imparfaitement compris, la mucoviscidose, du sens même de son étymologie, reste caractérisée par un mucus visqueux. Dès lors, le désencombrement des voies aériennes tient une place centrale dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie, et le recours à un kinésithérapeute est habituellement proposé dès le diagnostic établi, que ce soit à l'issue d'un dépistage néonatal ou de manifestations cliniques, notamment respiratoires. Cependant, l'hétérogénéité des pratiques de kinésithérapie respiratoire dans le monde, ou même à l'échelle nationale, ainsi que la difficulté de réaliser des études acceptables sur un plan méthodologique dans ce domaine, fait encore reposer l'ensemble de ces pratiques sur l'expérience et les opinions d'experts, plutôt que sur des évidences scientifiques et plusieurs questions restent posées. Cet encadré résume ces principales questions et de manière synthétique leurs réponses actuelles, issues à la fois des débats et des propositions ayant émergé lors de la récente conférence de consensus sur la mucoviscidose,¹ du groupe de travail qui s'est réuni lors des dernières assises nationales des centres de soins,² ainsi que des éléments récents de la littérature internationale.³

Faut-il débiter la kinésithérapie respiratoire dès le diagnostic, notamment chez le nouveau-né dépisté et le patient peu ou pas symptomatique ?

Si l'existence précoce d'une inflammation, d'acide désoxyribonucléique (ADN) en excès et de micro-organismes au niveau bronchique est désormais établie chez le nourrisson, il n'existe aucune preuve scientifique formelle du bénéfice de la kinésithérapie respiratoire dans cette tranche d'âge. Cependant, sont mises en avant

la notion d'apprentissage et d'habitude de soins ainsi que la possibilité d'une meilleure surveillance de l'apparition d'un encombrement bronchique, favorisant une intervention thérapeutique précoce dont on connaît les bénéfices. Une attention particulière doit être portée au reflux gastro-œsophagien, très fréquent à cet âge, surtout si la kinésithérapie respiratoire est effectuée en position allongée ou trop près d'un repas. La fréquence de l'intervention du kinésithérapeute paraît pouvoir être modulée en fonction de l'état clinique de l'enfant. La mise en place d'une kinésithérapie respiratoire précoce s'intègre enfin parfaitement dans une démarche préventive qui paraît essentielle dans cette maladie.

Y a-t-il une place pour l'aide instrumentale respiratoire ?

Les publications ne permettent pas d'établir le bénéfice des différentes aides instrumentales par rapport à une technique standard, qui repose en France sur l'accélération du flux expiratoire complétée par les différentes techniques utilisant l'expiration lente et la toux provoquée.⁴ Plusieurs études ont pu montrer, notamment sur la quantité de mucus expectoré, l'apport de la kinésithérapie respiratoire [instrumentale et (ou) traditionnelle] dans la mucoviscidose par rapport à un groupe contrôle. L'aide instrumentale doit être utilisée avant tout comme un élément de stimulation vis-à-vis d'une pratique quotidienne de la kinésithérapie respiratoire, le choix d'un dispositif résultant à la fois de l'expérience du kinésithérapeute et de l'attitude du patient. L'aide instrumentale vise aussi à favoriser une relative autonomie du patient dans sa pratique de la kinésithérapie respiratoire.

Quelques points clés

– Au delà de son apport thérapeutique, la kinésithérapie respiratoire permet une évalua-

tion de l'encombrement bronchique de manière dynamique et contribue à la réalisation de prélèvements bronchiques ainsi qu'à la surveillance du patient.

- Le désencombrement des voies aériennes supérieures fait partie intégrante de la physiothérapie respiratoire chez le nourrisson.
- L'existence d'un reflux gastro-œsophagien doit être prise en compte, notamment chez le nourrisson.
- Le jeu et le sport sont des éléments essentiels de la physiothérapie respiratoire et ils peuvent être introduits tôt.
- L'oxygénothérapie et la surveillance de la saturation en oxygène (SaO_2) sont nécessaires en phase critique.
- L'éducation à l'aérosolthérapie fait partie du domaine de compétence des kinésithérapeutes.
- L'intégration de mesures d'hygiène adaptées au profil du patient (porteurs de germes résistants ou non) et le lieu d'exercice (domicile, cabinet, hôpital) sont impératifs pour le kinésithérapeute.
- Le kinésithérapeute, libéral ou hospitalier, fait partie intégrante d'un réseau de soins autour du patient mucoviscidosique et les échanges d'information doivent être favorisés.

1. Recommandations pratiques sur la kinésithérapie respiratoire dans la mucoviscidose. Angers, 21 mars 2002. Texte disponible auprès de « Vaincre la Mucoviscidose », 181, rue de Tolbiac, 75013 Paris.
2. Conférence de consensus « prise en charge du patient atteint de mucoviscidose » ; textes des experts et du groupe de bibliographie. Paris - novembre 2002.
3. Are systematic reviews useful in respiratory and physical therapy practice ? *Pediatr Pulmonol* (Suppl. 24) ; 2002 : 102-10.
4. Proc 1^{re} conférence de consensus en kinésithérapie respiratoire Lyon 23 novembre 1994 ; p. 185.

Bertrand DELAISI, Service de pédiatrie, Hôpital Robert-Debré, 75019 Paris ; bertrand.delaisi@rdb.ap-hop-paris.fr

rans), III, IV (*B. stabilis*), V (*B. vietnamensis*) VI et VII (le terme génomovar désigne des souches phénotypiquement similaires, mais génotypiquement hétérogènes). Le génomovar III a été associé, en particulier, au clone épidémique Edinburgh-Toronto (clone ET 12). La plupart des souches de génomovar III sont épidémiques. La colonisation par *B. cepacia* peut être chronique, persistante avec un même génomovar ou avec des génomovars différents. L'identification précise des souches par le génomovar apparaît essentielle pour le pronostic et le contrôle de l'infection.

B. cepacia est caractérisé par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques³⁵ possédant normalement une bonne activité antipseudomonas, tels que les carboxypénicillines, les aminosides et la colistine. Parmi les β -lactamines, l'association pipéracilline + tazobactam, la ceftazidime, le méropénème sont le plus régulièrement actifs (le méropénème n'est pas actuellement commercialisé en France). Il faut cependant noter que ces β -lactamines ne sont pas bactéricides vis-à-vis de la plupart des souches de *B. cepacia*. Parmi les fluoroquinolones, la ciprofloxacine présente la meilleure activité. Le plus souvent, *B. cepacia* acquiert des mécanismes de résistance multiples le rendant résistant à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible. Pour ce type de souches, des études in vitro ont démontré l'intérêt de triples associations synergiques (comme méropénème + rifampicine + ciprofloxacine ou méropénème + rifampicine + tobramycine).³⁶

INFECTION PAR D'AUTRES MICRO-ORGANISMES

D'autres micro-organismes peuvent être occasionnellement retrouvés dans l'expectoration des patients sans qu'il y ait véritablement de colonisation chronique pendant de longues périodes de temps : entérobactéries, autres *Pseudomonas*, *Xanthomonas maltophilia* et *Alcaligenes xylosoxidans*.

Le rôle des mycobactéries dans les atteintes pulmonaires des patients n'a pas été étudié de façon approfondie. L'incidence varie de 0,3 % de sujets atteints de tuberculose pulmonaire et 1,3 à 20 % de patients colonisés avec

des mycobactéries atypiques (*Mycobacterium abscessus*, *M. fortuitum* et *M. kansasii*). Elles peuvent être impliquées dans la dégradation de la fonction pulmonaire et seraient même une contre-indication à une éventuelle transplantation.³⁷ Elles présentent une multirésistance aux antibiotiques et les associations guidées par l'antibio-gramme de la souche comportent habituellement clarithromycine + éthambutol + aminoside initialement par voie veineuse puis en aérosol.³⁸

Le principal champignon responsable d'infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose est *Aspergillus fumigatus*. Celui-ci est le plus souvent responsable d'aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques dont la prévalence est estimée entre 0,5 et 11 % chez ces patients.³⁹ Les aspergilloses invasives et les aspergillomes sont très inhabituels chez ces malades. Le diagnostic d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique est porté sur les arguments cliniques, radiologiques, bactériologiques, associés à une augmentation des immunoglobulines (Ig) E sériques et la présence de précipitines (Immunoglobulines G) spécifiques d'*A. fumigatus*. Cependant la variabilité des précipitines existant entre plusieurs patients et chez un même patient impose un suivi longitudinal.³⁹

Le rôle des virus (*influenzæ*, *para-influenzæ* et le virus respiratoire syncytial) dans l'évolution de l'infection pulmonaire reste mal précisé. Classiquement l'infection virale prédispose les poumons des patients à l'infection bactérienne, en particulier en altérant la fonction ciliaire. L'utilisation des tests diagnostiques par immunofluorescence a permis d'améliorer le diagnostic direct.

CONCLUSION

En dépit des progrès attendus depuis l'identification du gène de la mucoviscidose et de l'amélioration des connaissances physiopathologiques, l'infection broncho-pulmonaire conditionne le pronostic vital de cette maladie. L'antibiothérapie a permis une augmentation significative de la durée de la vie et de sa qualité. Cependant, les problèmes à résoudre restent nombreux. Devant les difficultés pour éradiquer définitivement *P. aeruginosa*,

les nouvelles stratégies thérapeutiques devraient viser à réduire la pathogénicité de *P. aeruginosa*, en inhibant l'adhérence et en diminuant la production des facteurs de virulence. ■

SUMMARY

Bronchopulmonary infection in cystic fibrosis

Anne Munck, Édouard Bingen

Bronchopulmonary infection determines the vital prognosis of the patients with cystic fibrosis. Following *Staphylococcus aureus* infection, patients are colonized or cocolonized by *Pseudomonas aeruginosa*, greatly involved in the pulmonary deterioration; intensive antibiotic treatment of primocolonisation helps to prevent or delay chronic colonisation. Chronic colonization needs a rational long term antibiotic strategy to prevent the occurrence of multiresistant germs; antibiotic cures are performed every 3 or 4 months before pulmonary exacerbation symptoms. Antibiotherapy, physiotherapy and nutritional management helps to increase the survival and quality of life.

Rev Prat 2003 ; 53 : 145-150

SURINFECTIONS BRONCHIQUES

RÉFÉRENCES

1. Burns JL, Emerson J, Stapp JR et al. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in United States. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 158-63.
2. Rayner RJ, Hiller EJ, Ispahani P, Baker M. *Haemophilus* infection in CF. Arch Dis Child 1990 ; 65 : 255-8.
3. LeBourgeois M, Bingen E, Navarro J. Bases bactériologiques et traitements antibiotiques au cours de la mucoviscidose. In : Pons G, Lenoir G, Navarro J (eds). Les médicaments de la mucoviscidose de l'enfant. Paris : Springer Verlag, 1997 : 143-53.
4. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis : a randomized controlled trial. J Pediatr 2002 ; 140 : 299-305.
5. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000 ; 16 : 749-67.
6. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. J Pediatr 1990 ; 116 : 714-9.
7. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1997 ; 23 : 330-5.
8. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991 ; 338 : 725-6.
9. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in Danish Cystic Fibrosis patients (1974-1995). Pediatr Pulmonol 1999 ; 28 : 159-66.
10. Le Bourgeois M, Gerardin M, Munck A, Navarro J. La Mucoviscidose. Prise en charge antibiotique. Presse Med 1997 ; 26 : 727-32.
11. Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of *Pseudomonas aeruginosa* precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. A survey. Acta Pathol Microbiol Scand 1977 ; sect. C (Suppl. 262) : 1-96.
12. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Acta Paediatr Scand 1983 ; 72:651-7.
13. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A et al. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques. Arch Pediatr 2000 ; 7 : 519-28.
14. Vic P, Ategbo S, Turck D et al. Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for *Pseudomonas* exacerbations in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1998 ; 78 : 536-9.
15. Hoiby N. Microbiology of lung infection in CF patients. Acta Paediatr Scand 1982 ; 301 : 33-54.
16. Foucaud P, Bingen E, Lambert-Zechovsky N, Navarro J. Infection à pyocyanique dans la mucoviscidose. Stratégies thérapeutiques. Press Med 1990 ; 19 : 983-5.
17. Bingen E. Données bactériologiques. In : Navarro J, Bellon G (eds). La mucoviscidose : de la théorie à la pratique. Montpellier. Éditions Espace 34, 1995 : 57-78.
18. Grimwood K, To M, Rabin H, Woods D. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. Antimicrob Agents Chemother 1989 ; 33 : 41-7.
19. Sermet-Gaudelus I, Ferroni A, Gaillard JL et al. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique. Arch Pediatr 2000 ; 7 : 645-56.
20. Bates RD, Nahata MC, Jones JW et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once-daily administration in patients with cystic fibrosis. Chest 1997 ; 112 : 1208-13.
21. Sone M, Schachern PA, Paparella MM. Loss of spinal ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity. Heart Res 1998 ; 115 : 217-23.
22. Black PN. Antiinflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur Respir J 1997 ; 15 : 337-42.
23. Altschuler EL. Azithromycin the multidrug-resistance protein, and cystic fibrosis (letter) Lancet 1998 ; 351 : 1286.
24. Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RM et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1999 ; 179 : 1190-6.
25. Campbell PW 3rd, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. Chest 1999 ; 116 : 775-88.
26. Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981 ; 21 : 1137-9.
27. Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. Thorax 1996 ; 51 : 364-8.
28. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1740-6.
29. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med 1999 ; 340 : 23-30.
30. Mac Lusk IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr Pulmonol 1989 ; 7 : 42-8.
31. Touw DJ, Jacobs FA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W, Briemer DD. Pharmacokinetics of aerosolized tobramycin in adult patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 1997 ; 41 : 184-7.
32. Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RM et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1999 ; 179 : 1190-6.
33. Bingen E, Weber M, Derelle J et al. Arbitrarily-primed polymerase chain reaction as a rapid method to differentiate crossed from independent *Pseudomonas cepacia* infections in cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 1993 ; 31 : 2589-93.
34. Segonds C, Bingen E, Couetdic G et al. Genotypic analysis of *Burkholderia cepacia* isolates from 13 French cystic fibrosis centers. J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 2055-60.
35. Lipuma JJ. *Burkholderia cepacia*. Management issues and new insights. Clin Chest Med 1998 ; 19 : 473-86.
36. Bonacorsi S, Fitoussi F, Lhopital S, Bingen E. Comparative in vitro activity of meropenem, imipenem, temocillin, piperacillin and ceftazidime in combination with tobramycin, rifampicin or ciprofloxacin against *Burkholderia cepacia* isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 1999 ; 43 : 213-7.
37. Fauroux B, Delaisi B, Clément A et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. Pediatr Infect Dis J 1997 ; 16 : 354-8.
38. Gilljam M, Berning SE, Peloquin CA, Strandvik B, Larsson LO. Therapeutic drug monitoring in patients with cystic fibrosis and mycobacterial disease. Eur Respir J 1999 ; 14 : 347-51.
39. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patient with cystic fibrosis. Chest 1996 ; 110 : 363-6.